

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Rec'd PCT/PTO 05 OCT 2004



10/510673

REC'D 09 MAY 2003

WIPO

PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 102 15 067.2

Anmeldetag: 05. April 2002

Anmelder/Inhaber: Euroceltique S.A., Luxemburg/LU

Bezeichnung: Lagerstables pharmazeutisches Präparat,
das Oxycodon und Naloxon umfasst

IPC: A 61 K 31/485

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 04. April 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

Ebert

München · Hamburg · Düsseldorf
New York

Patentanwälte

Dr. Walter Maiwald (München)
Dr. Volker Hamm (Hamburg)
Dr. Stefan Michalski (Düsseldorf)
Dr. Regina Neuefeind (München)
Dipl.-Ing. Udo Preuss (München)
Dipl.-Ing. Korbinian Kopf, M.A. (München)
Dr. Norbert Hansen (München)

Rechtsanwalt

Stephan N. Schneller (München)

In Kooperation mit:

Maiwald Inc., New York
Dipl.-Ing. Korbinian Kopf, M.A.
U.S. Patent Agent

Dr. Schmidt-Felzmann & Kozianka
Rechtsanwälte (Hamburg)

Parr · Tauche ·

Leutheusser-Schnarrenberger
Rechtsanwälte (München · Starnberg)

Aktenzeichen
Neuanmeldung
Euroceltique S.A.

Unser Zeichen
E 7691 / WM

München,
5. April 2002

Euroceltique S.A.

122, Boulevard de la Petrusse, 2330 Luxemburg, Luxemburg

Lagerstables pharmazeutisches Präparat, das Oxycodon und Naloxon umfasst.

Die Erfindung betrifft ein lagerstables pharmazeutisches Präparat, das Oxycodon und Naloxon umfasst.

Die Behandlung von starken Schmerzen, die als Folge von Krankheiten wie Krebs, Rheuma und Arthrose auftreten, nimmt eine zentrale Stellung bei der Behandlung dieser Krankheiten ein. Die Bandbreite der von Tumorpatienten empfundenen Schmerzen umfasst Periost- und Knochenschmerzen, viszerale Schmerzen und Weichteilschmerzen, wobei all diese Schmerzformen das tägliche Leben der Patienten unerträglich machen und häufig zu

WM:DB:gc:rp

depressiven Zuständen führen. Eine erfolgreiche Schmerztherapie, welche die Lebensqualität der Patienten nachhaltig verbessert, ist daher für den Erfolg einer umfassenden Therapie mindestens genauso wichtig wie die Behandlung der eigentlichen Krankheitsursachen.

Aufgrund der Bedeutung einer erfolgreichen Schmerztherapie hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) ein 4-Stufen-Modell zur Behandlung von Patienten mit Tumorschmerzen entwickelt, das sich in der alltäglichen Praxis bewährt hat. Dieses Modell kann auch auf Patienten mit chronischen Schmerzen oder Schmerzen, die von anderen Krankheiten als Krebs resultieren, angewendet werden. Je nach Intensität, Qualität und Lokalisation der Schmerzen werden vier Stufen der Therapie unterschieden, wobei immer die nächsthöhere Stufe indiziert ist, wenn die Wirkung der bis dato verwendeten Schmerzmittel nicht mehr ausreicht (Ebell, H. J.; Bayer A. (Herausgeber): Die Schmerzbehandlung von Tumorpatienten, Thieme 1994 (Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Band 3) und Zech, D.; Grond, S.; Lynch, J.; Hertel, D.; Lehmann, K.: Validation of World Health Organisation Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study, Pain (1995), 63, 65-76).

Eine zentrale Rolle nehmen nach diesem Stufenmodell der WHO die Opioid-Analgetika bei der Behandlung von Schmerzen ein. Zu der Gruppe der Opioid-Analgetika gehören neben Morphin, das den Prototyp dieser Wirkstoffe präsentiert, u. a. auch Oxycodon, Hydromorphon, Nicomorphin, Dihydrocodein, Diamorphen, Papaveretum, Codein, Ethylmorphin, Phenylpiperidin und Derivate davon, Methadon, Dextropropoxyphen, Buprenorphin, Pentazocin, Tilidin, Tramadol und Hydrocodon. Die ATC-Klassifizierung (Anatomical Therapeutic Chemical Classification) der WHO gibt an, ob ein Wirkstoff zu den Opioid-Analgetika gezählt wird. Der ausgeprägte schmerzlindernde Effekt der Opioid-Analgetika beruht darauf, dass sie die Wirkung körpereigener, morphinähnlich wirkender Substanzen („endogene Opiode“) nachahmen, deren physiologische Funktion darin besteht, die Wahrnehmung und Verarbeitung von Schmerzreizen zu kontrollieren.

Opioide unterbinden die Weiterleitung von Schmerzreizen, wobei neben einer unmittelbar durch Opioideinwirkung bedingten Hemmung der neuronalen Erregungsübertragung im Rückenmark auch eine Aktivierung von Nervenbahnen von Bedeutung ist, welche aus dem Hirnstamm in das Rückenmark hinabziehen und dort eine Hemmung der Schmerzleitung herbeiführen. Opioide dämpfen darüber hinaus im Thalamus die Schmerzempfindung und durch Angriff im limbischen System beeinflussen sie die affektive Schmerzbewertung.

Opioide-Rezeptoren finden sich an verschiedenen Stellen im Körper. Für die Schmerztherapie mit Opioiden von besonderer Bedeutung sind, insbesondere wegen der unterschiedlichen Nebenwirkungen, die ihre Belegung bewirken, die Rezeptoren im intestinalen Bereich einerseits und die im Gehirn andererseits.

Opioide-Analgetika werden als starke Agonisten bezeichnet, wenn sie mit hoher Affinität an die Opioid-Rezeptoren binden und eine starke Hemmung des Schmerzempfindens auslösen. Substanzen, die ebenfalls mit hoher Affinität an Opioid-Rezeptoren binden, aber keine Senkung des Schmerzempfindens hervorrufen und damit den Opioid-Agonisten entgegentwirken, werden als Antagonisten bezeichnet. Je nach Bindungsverhalten und hervorgerufener Aktivität können bei den Opioiden daher reine Agonisten, gemischte Agonisten/Antagonisten und reine Antagonisten unterschieden werden. Zu den Antagonisten gehören z.B. Naltrexon, Naloxon, Nalmefen, Nalorphin, Nalbuphin, Naloxonazinen, Methylnaltrexon, Ketlycyclazocin, Norbinaltorphimin, Naltrindol, 6- β -Naloxol und 6- β -Naltrexol (Forth W.; Henschler, D.; Rummel W.; Starke, K.: Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 7. Auflage, 1996, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg Berlin Oxford).

Aufgrund ihrer guten analgetischen Wirksamkeit haben Stoffe wie Oxycodon, Tilidin, Buprenorphin und Pentazocin in Form von Arzneimitteln Eingang in die Schmerztherapie gefunden. Medikamente wie Oxigesic® (mit Oxycodon als analgetisch wirksamer

Komponente) und Valoron® (mit Tilidin als analgetisch wirksamer Komponente) haben sich in der Schmerztherapie bewährt.

Allerdings ist der Einsatz von Opioid-Analgetika in der Schmerztherapie gegebenenfalls mit nachteiligen Nebenwirkungen verbunden. So kann die langanhaltende Einnahme von Opioid-Analgetika zu psychischer und physischer Abhängigkeit führen.

Bei Schmerzpatienten führt insbesondere die physische Abhängigkeit dazu, dass nach längerer Einnahme immer höhere Dosen des Schmerzmittels eingenommen werden müssen (sogenannte Toleranzentwicklung). Die euphorisierende Wirkung der Opioid-Analgetika führt dazu, dass die Schmerzmittel oft missbräuchlich eingenommen werden; es kommt vor allem bei Jugendlichen zu Drogenmissbrauch und zu psychischer Abhängigkeit. Diese gefährlichen Effekte, die von der unerwünschten Gewöhnung bis zur voll ausgebildeten Sucht reichen, werden insbesondere von den stark wirkenden Substanzen hervorgerufen, die die Medizin für völlig legitime Zwecke einsetzt und auch nicht entbehren kann.

Bei der Verwendung von wirksamen Opioid-Analgetika in der Schmerztherapie kommt es zusätzlich zu den genannten Nachteilen oft auch zu Nebenwirkungen wie der Obstipation, der Atemdepression, zu Übelkeit und Sedierung. Seltener treten Miktionsstörungen und Harnverhalt auf. Es sind unterschiedliche Versuche unternommen worden, den bei der Schmerztherapie auftretenden Gewöhnungsprozessen und Nebenwirkungen entgegenzuwirken. Dabei kann z. B. auf traditionelle Behandlungsmethoden zurückgegriffen werden, wobei es sich im Falle der Suchtentwicklung um Drogenentzugsmaßnahmen handelt und im Falle der Obstipation um die Verabreichung von Laxantien.

Andere Vorgehensweisen zielen dagegen darauf ab, das Sucht- und Gewöhnungspotential und/oder die Nebenwirkungen von Opioid-Analgetika durch die Verabreichung eines den

Opioid-Analgetikum entgegenwirkenden Antagonisten aufzuheben. Bei diesen Antagonisten handelt es sich z.B. Naltrexon oder Naloxon.

Es hat insbesondere nicht an Vorschlägen technischer Art gefehlt, wie die Anwendung der genannten Wirkstoffe bei der Vermeidung unerwünschter Gewöhnung und Abhängigkeit oder sogar Suchterscheinungen genutzt werden könnte.

In den US Patenten 3 773 955 und 3 966 940 ist vorgeschlagen worden, Analgetika mit Naloxon kombiniert zu formulieren, um abhängigkeiterzeugende Effekte wie Euphorie und dergleichen bei parenteraler Verabreichung zu verhindern. Die Vermeidung von Nebenwirkungen wie Obstipation wird auch hier nicht angesprochen.

Um den parenteralen Missbrauch oraler Applikationsformen einzuschränken, ist in der US Patentschrift 4 457 933 die Kombination von Morphin mit Naloxon in definierten Bereichsgrenzen vorgeschlagen worden. Die Vermeidung von Nebenwirkungen wie Obstipation wird auch hier nicht angesprochen.

Im US Patent 4 582 835 wird, wiederum zur Missbrauchsverhinderung, ein Kombinationspräparat bestehend aus Buprenorphin und Naloxon beschrieben, das parenteral oder sublingual verabreicht werden soll.

Die europäische Anmeldung EP 0 352 361 A1 betrifft die Behandlung der Obstipation bei der Schmerztherapie durch die orale Applikation eines Opioid-Analgetikums und eines Antagonisten, wobei es sich um Pro-Drug-Formen der Antagonisten Naltrexon und Naloxon handelt. Die Vermeidung von Missbrauch des Opioid-Analgetikums ist nicht Gegenstand dieser Anmeldung.

Die deutsche Patentanmeldung DE 43 25 465 A1 hat ebenfalls die Behandlung der Obstipation während der Schmerztherapie durch ein Präparat zum Gegenstand, das aus einem Opioid-Agonist und einem Antagonisten besteht. Kennzeichnendes Merkmal dieser bekannten Lehre ist, dass der Antagonist, bei dem es sich um Naloxon handelt, in höheren Mengen als der Opioid-Agonist, bei dem es sich vorzugsweise um Morphin handelt, vorliegen muss und nicht verzögert freigesetzt werden darf. Damit soll sichergestellt werden, dass der Antagonist seine anti-obstipatorische Wirkung entfalten kann, ohne die analgetische Wirkung des Agonisten zu mindern. Die Vermeidung von Missbrauch des Opioid-Analgetikums ist nicht Gegenstand dieser Anmeldung.

Zur Verhinderung von Nebenwirkung wie Obstipation und Atemdepression während der Schmerztherapie sind Kombinationspräparate auf den Markt gebracht worden, die oral eingenommen werden und aus einem Opioid-Analgetikum sowie dem Opioid-Antagonisten Naloxon bestehen. Das Präparat Talwin® der Firma Windrop/Sterling enthält Pentazocin und Naloxon. Bei dem Präparat Valoron® der Firma Gödeke handelt es sich um eine Tilidin-Naloxon-Kombination.

Neben einer guten analgetischen Wirkung und der Verminderung des Suchtpotentials sowie der Verhinderung von Nebenwirkungen sollen Medikamente, die für eine erfolgreiche Schmerztherapie geeignet sind, weitere Eigenschaften aufweisen.

Arzneimittel müssen generell so formuliert sein, dass die Wirkstoffe bei Standard-Lagerbedingungen möglichst lange stabil sind und auch nach längerer Lagerzeit die vorgesehenen Freisetzungprofile der Wirkstoffe sich nicht ändern.

Weiterhin sollte (auch bei Agonist/Antagonist-Kombinationen) das Freisetzungsprofil des einzelnen Wirkstoffs bedarfsgerecht gewählt werden können. Die dafür zu treffenden Maßnahmen sollten es nicht erschweren oder gar verhindern, dass auch das Freisetzungsprofil

weiterer Wirkstoffe (z.B. in Wirkstoffkombinationen) bedarfsgerecht gewählt werden kann. Es sollte also keine wechselseitige Abhängigkeit der Freisetzungsraten vorliegen.

Medikamente für die Schmerztherapie sollten entweder so hohe Wirkstoffgehalte aufweisen oder so formuliert sein, dass sie von den Patienten nur selten eingenommen werden müssen. Je einfacher das Einnahmeschema für das Schmerzmittel ist und je klarer für den Patienten ersichtlich ist, warum er welche Tablette wie oft einnehmen muss, um so exakter wird er die Anweisungen des Arztes ausführen. Durch eine niedrige Einnahmenotwendigkeit eines Schmerzmittels wird von Seiten des Patienten eine hohe Einnahmebeständigkeit des Schmerzmittels (Compliance) gewährleistet sein.

Durch Verwendung von sogenannten Retard-Formulierungen, d.h. Arzneimittelformulierungen, aus denen die Wirkstoffe über einen längeren Zeitraum verzögert freigesetzt werden, ist versucht worden, die Einnahmehäufigkeit für schmerztherapeutische Arzneimittel zu senken und damit die Compliance der Patienten zu erhöhen. Solche Retardformulierungen erscheinen auch unter dem Aspekt sinnvoll, dass durch die verzögerte Freisetzung eines Opioid-Analgetikums das abhängigkeitsverursachende Potential dieses Wirkstoffes reduziert wird.

Dies liegt in der Tatsache begründet, dass das Abhängigkeitspotential eines Wirkstoffes nicht durch den Wirkstoff an sich, sondern insbesondere durch die Art der Darreichung und der damit verbundenen Pharmakodynamik definiert ist. Neben der an sich psychotropen Wirkung eines Opioids ist die Schnelligkeit der Anflutung ins Gehirn ein entscheidenderes Kriterium für das Risiko einer Abhängigkeit als der Wirkstoff an sich (Nolte, T.: STK-Zeitschrift für angewandte Schmerztherapie, 2001, Band 2).

Bei dem Arzneimittel Oxigesic® von Purdue handelt es sich um ein Präparat, aus dem das Opioid-Analgetikum Oxycodon verzögert freigesetzt wird. Trotz der wegen dieser Formulierung erreichten geringeren Einnahmepotentialität und des verringerten Suchtpotentials, bleiben die Nebenwirkungen als solche erhalten und die Gefahr einer Suchtentwicklung kann nicht ausgeschlossen werden, da Oxigesic® keinen Opioid-Antagonisten enthält.

Gemäß der bereits erwähnten europäischen Patentanmeldung EP 0 352 361 A1 sind weder das Opioid-Analgetikum noch der Antagonist zur verzögerten Freigabe formuliert. Dementsprechend ist die Zeitdauer der Wirkung solcher Präparate eingeschränkt, sie müssen mehrfach am Tag eingenommen werden und die erstrebte Compliance der Patienten ist nicht gewährleistet. In dieser Anmeldung sind zudem weder die Vorteile noch Formulierungen von Präparaten offenbart, die sich durch eine zeitstabile und unabhängige Freisetzung der Wirkstoffkomponenten auszeichnen. Die Lagerstabilität von solchen Präparaten ist ebenfalls nicht Gegenstand dieser Offenbarung.

Die deutsche Patentanmeldung DE 43 25 465 A1 offenbart Formulierungen, gemäß denen die während der Schmerztherapie auftretende Obstipation dadurch verhindert werden soll, dass der Opioid-Agonist zwar verzögert freigesetzt wird, der aber im Überschuss vorliegende Antagonist nicht verzögert freigesetzt werden darf. Aufgrund des hohen First-Pass-Effekts von Naloxon müssen daher vergleichsweise große Mengen dieses Wirkstoffs eingesetzt werden. In dieser Anmeldung sind weder die Vorteile noch Formulierungen von Präparaten offenbart, die sich durch eine zeitstabile und unabhängige Freisetzung der Wirkstoffkomponenten auszeichnen, noch ist die Lagerstabilität von solchen Präparaten Gegenstand dieser Offenbarung. Bei den entsprechenden Präparaten muss der behandelnde Arzt daher bei jeder Dosiserhöhung vorher aufwändige Titrationsexperimente durchführen.

Die Firma Gödeke bietet unter der Marke Valoron® ein Schmerzmittel an, bei dem es sich um eine Tilidin/Naloxon-Kombination handelt. Gemäß Firmenangaben handelt es sich dabei um eine Formulierung, aus der beide Wirkstoffkomponenten verzögert freigesetzt werden. Die hierfür verwendete Matrix hat einen relevanten Anteil an wasserquellbarem Material (HPMC) und ist daher als quellbare (und eventuell teilweise erodierende) Diffusionsmatrix anzusehen. Nachteilig bei der bekannten Formulierung ist, dass Tilidin und Naloxon bei gleichen Verhältnissen, aber unterschiedlichen Absolutmengen unterschiedliche Freisetzungsprofile zeigen, wenn die Freisetzung bei bestimmten pH-Werten gemessen wird. Die Freisetzungsraten von Agonist und Antagonist sind nicht voneinander unabhängig, was anscheinend durch die verwendete Retard-Formulierung bewirkt wird. Damit ist es für einen behandelnden Arzt notwendig, bei gewünschter Dosiserhöhung trotz gleichem Tilidin/Naloxon-Verhältnis aufwändige Titrationsexperimente für den einzelnen Patienten durchzuführen, da nicht davon ausgegangen werden kann, dass das Freisetzungsverhalten der beiden Wirkstoffe prinzipiell konstant bleibt. Das Spektrum der für den behandelnden Arzt bereitstehenden therapeutischen Mengen des Analgetikums ist damit eingeschränkt.

Zu den Aufgaben der vorliegenden Erfindung gehört es insbesondere, ein pharmazeutisches Präparat für die Schmerztherapie zur Verfügung zu stellen, das bei hoher analgetischer Wirkung ein vermindertes Missbrauchspotential und verminderte Nebenwirkungen aufweist, sich durch eine verminderte Einnahmepflichtigkeit und deswegen erhöhte Compliance sowie die Möglichkeit zur patientenindividuellen Dosierung auszeichnet. Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, Formulierungen für pharmazeutische Präparate zur Schmerztherapie zur Verfügung zu stellen, die gewährleisten, dass die Wirkstoffe der Präparate über einen langen Lagerzeitraum stabil sind und die Freisetzung der Wirkstoffe auch nach längerer Lagerung reproduzierbar gleich bleibt und unabhängig voneinander erfolgt.

Zur Lösung dieser und weiterer Aufgaben, die sich aus der Beschreibung der Erfindung ergeben, dienen die Merkmale des unabhängigen Patentanspruchs. Vorteilhafte Ausgestaltungen der Erfindung sind in den Unteransprüchen definiert.

Dabei werden die Aufgaben erfindungsgemäß dadurch gelöst, dass ein lagerstables Präparat zur Verfügung gestellt wird, welches Oxycodon und Naloxon enthält, und das so formuliert ist, dass diese Wirkstoffe aus dem Präparat verzögert, gleichbleibend und unabhängig voneinander freigesetzt werden.

Durch die Kombination von Oxycodon (in analgetisch effizienter Menge) und Naloxon ist gewährleistet, dass die erfindungsgemäßen Präparate zum einen eine effektive analgetische Wirkung haben und zum anderen übliche Nebenwirkungen wie Obstipation, Atemdepression und Suchtentwicklung unterdrückt bzw. deutlich reduziert sind. Eine über lange Zeiträume stabile Matrixformulierung gewährleistet dauerhaft, dass Agonist und Antagonist stets in vorbestimmten prozentualen Anteilen freigesetzt werden, ohne dass sich diese Freisetzungsraten gegenseitig beeinflussen. Dadurch wird der Missbrauch des Medikaments verhindert, der voraussetzt, dass Oxycodon selektiv aus der Formulierung extrahiert werden kann. Bei der erfindungsgemäßen Formulierung ist es, unabhängig von den gewählten absoluten und relativen Gehalten von Agonist und Antagonist, nicht möglich, den Agonisten ohne den entsprechenden Antagonistenanteil aus dem Präparat auszulaugen.

Darüber hinaus ist durch die erfindungsgemäße Formulierung eines Arzneimittels gewährleistet, dass insbesondere die Wirkstoffe bei gleichen Mengenverhältnissen unabhängig von der vorhandenen Absolutmenge das gleiche Freisetzungsverhalten zeigen. Ein solches unabhängiges Freisetzungsverhalten eröffnet dem Arzt, bei bekannten optimalen Agonist/Antagonist-Verhältnissen ein breites Spektrum an verwendbaren Absolutmengen der analgetisch wirksamen Substanz. Damit ist die Möglichkeit der bequemen, patientenindividuellen Dosisanpassung sowohl zur schrittweisen Dosiserhöhung, als auch,

falls erforderlich, zur schrittweisen Dosisreduktion gegeben. Diese patientenindividuelle Dosierung ist unter medizinischen Aspekten äußerst sinnvoll.

Die kennzeichnenden Merkmale der vorliegenden Erfindung, dies sind die verzögerte, gleichbleibende und unabhängige Freisetzung der Wirkstoffkomponenten, gewährleisten weiterhin, dass die erfindungsgemäß hergestellten pharmazeutischen Präparate sich durch eine geringe Einnahmepflicht auszeichnen, was eine hohe Compliance bei den Patienten bewirkt. Ferner erlauben erfindungsgemäße Präparate eine patientenindividuelle Dosierung seitens des Arztes. Die erfindungsgemäßen Präparate erlauben den Einsatz über einen breiten Bereich bezüglich der verwendbaren Absolutmengen der Wirkstoffe und gewährleisten, dass die Wirkstoffe auch nach längerer Lagerzeit in stabiler Form vorhanden sind und mit gleichen Freisetzungsprofilen wirksam werden.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wird unter verzögerter Freisetzung (bzw. Retardierung) von Wirkstoffen verstanden, dass die pharmazeutisch aktiven Substanzen aus einem Arzneimittel über einen längeren Zeitraum freigesetzt werden als bei bekannten Formulierungen zur sofortigen Freisetzung. Bevorzugt ist dabei die Freisetzung über einen Zeitraum von zwei bis zwanzig Stunden, besonders bevorzugt über zwei bis sechzehn Stunden oder zwei bis zwölf Stunden, wobei die Spezifikationen die Vorgaben des Gesetzgebers erfüllen müssen.

Arzneimittelformulierungen, die eine solche verzögerte Freisetzung der Wirkstoffe aus dem Arzneimittelpräparat gewährleisten, werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung als Retard-Formulierung oder auch als Sustained-release bzw. Prolonged-release-Formulierungen bezeichnet. Unter „verzögerter Freisetzung“ ist erfindungsgemäß nicht gemeint, dass die Wirkstoffe aus einer Arzneimittelformulierung pH-abhängig freigesetzt werden. Die Wirkstofffreigabe aus den erfindungsgemäßen Formulierungen erfolgt vielmehr pH-unabhängig. Der Begriff „verzögerte Freisetzung“ bezieht sich erfindungsgemäß vielmehr auf

die Freigabe der Wirkkomponenten eines Arzneimittels über einen längeren Zeitraum. Er bezieht sich nicht auf die gesteuerte Freisetzung an einem definierten Ort, also dass die Wirkstoffe entweder gezielt nur im Magen, oder nur im Darmbereich freigesetzt werden. (Natürlich könnte eine solche örtliche Freisetzung im Einzelfall zusätzlich bewirkt werden, etwa durch enterische Beschichtung des Arzneimittels. Das erscheint nach jetziger Kenntnis im Regelfall jedoch nicht als vorteilhaft.)

Unter „unabhängiger Freisetzung“ wird erfindungsgemäß verstanden, dass beim Vorhandensein von mindestens zwei Wirkstoffkomponenten die Änderung des Absolutgehalts einer Komponente keinen Einfluss auf die Freisetzungsprofile der anderen Komponenten hat und diese nicht verändert werden. Ein solches unabhängiges Freisetzungsverhalten ist bei erfindungsgemäßen Formulierungen unabhängig vom pH-Wert, bei dem die Freisetzung gemessen wird, oder von der Art des Herstellungsprozesses der Formulierung gegeben. Insbesondere besteht die pH-Unabhängigkeit im sauren Bereich, also bei pH-Werten < 7 . Das Freisetzungsprofil (bzw. -verhalten) ist dabei verstanden als der zeitliche Verlauf der Wirkstofffreisetzung aus der Formulierung, in Prozenten des Absolutgehalts an diesem Wirkstoff, wie mit üblichen Tests bestimmt.

Konkret bedeutet dies, dass z.B. das Freisetzungsprofil von Oxycodon, wie es bei einer Oxycodon/Naloxon-Kombination mit 12 Milligramm Oxycodon und 4 Milligramm Naloxon beobachtet wird, sich nicht ändert, wenn bei gleicher Formulierung ein entsprechendes Präparat 12 Milligramm Oxycodon, aber 6 Milligramm Naloxon enthält.

Unter „gleichbleibendem Freisetzungsverhalten“ bzw. „Freisetzungsprofil“ wird dabei erfindungsgemäß verstanden, dass die von jedem Wirkstoff pro Zeiteinheit freigesetzte prozentuale Menge des Absolutgehalts sich nicht wesentlich ändert und ausreichend konstant bleibt, wenn die Absolutgehalte geändert werden. Unter ausreichend konstanten prozentualen Mengen ist dabei zu verstehen, dass die pro Zeiteinheit freigesetzte prozentuale Menge

Arzneistoff um nicht mehr als 20%, bevorzugt um nicht mehr als 15% und besonders bevorzugt um nicht mehr als 10% um einen Mittelwert schwankt. Der Mittelwert wird aus der Messung von 6 Freisetzungsprofilen bestimmt. Die pro Zeiteinheit freigesetzte Stoffmenge muss selbstverständlich die Spezifikationen erfüllen, wie sie vom Gesetzgeber vorgeschrieben werden.

Konkret bedeutet dies, dass z. B. bei einer Oxycodon/Naloxon-Kombination von 12 mg Oxycodon und 4 mg Naloxon innerhalb der ersten 4 Stunden 25% Oxycodon und 20% Naloxon freigesetzt werden und auch bei einer Oxycodon/Naloxon-Kombination von 24 mg Oxycodon und 8 mg Naloxon innerhalb der ersten 4 Stunden 25% Oxycodon und 20% Naloxon freigesetzt werden, wobei die Abweichung in beiden Fällen nicht größer ist als 20% bezogen auf den Mittelwert (in diesem Fall 25% Oxycodon bzw. 20% Naloxon) ist.

Unter „lagerstabil“ ist erfindungsgemäß zu verstehen, dass die Wirkstoffgehalte einer Arzneimittelformulierung bei Lagerung unter Standardbedingungen (mindestens 2 Jahre bei Raumtemperatur und üblicher Feuchte) nicht stärker als die in den Spezifikationen bzw. Arzneibuchvorgaben angegebenen Werte von den Anfangsgehalten abweichen. Unter „lagerstabil“ ist erfindungsgemäß ebenfalls zu verstehen, dass ein erfindungsgemäß hergestelltes Präparat unter Standardbedingungen (60% relative Feuchte, 25°C) zulassungskonform lagerfähig ist.

Unter „lagerstabil“ bzw. „zeitstabil“ ist erfindungsgemäß auch zu verstehen, dass Wirkstoffkomponenten nach einer Lagerungszeit unter Standardbedingungen ein Freisetzungsprofil zeigen, wie sie es bei einer unmittelbaren Verwendung ohne Lagerung gezeigt haben. Die zulässigen Schwankungen hinsichtlich des Freisetzungsverhaltens sind erfindungsgemäß dadurch gekennzeichnet, dass die pro Zeiteinheit freigesetzte Stoffmenge nicht um mehr als 20%, bevorzugt um nicht mehr als 15% und besonders bevorzugt um nicht

mehr als 10% bezüglich eines Mittelwertes schwanken darf. Der Mittelwert wird aus der Messung von 6 Freisetzungsprofilen bestimmt.

Vorzugsweise wird die Freisetzung von Wirkstoffen aus einer Retard-Formulierung unter Verwendung der Basket Methode nach USP bei pH 1,2 oder pH 6,5 mittels HPLC gemessen.

Zur Bestimmung der Lagerstabilität werden die entsprechenden Freisetzungsraten unter Verwendung der Basket Methode nach USP bei pH 1,2 mittels HPLC gemessen.

Im Rahmen der Erfindung wird unter „Agonist“ bzw. „Analgetikum“ immer Oxycodon verstanden. Unter „Antagonist“ wird im Rahmen der Erfindung immer Naloxon verstanden.

Die erfindungsgemäß hergestellten Präparate können zur Anwendung in der Schmerztherapie oral, nasal, rektal und/oder durch Inhalation verabreicht werden. Eine parenterale Applikation ist erfindungsgemäß nicht vorgesehen. Besonders bevorzugt ist die Formulierung für die orale Applikation.

Auch wenn dies nicht stets ausdrücklich angegeben ist, umfasst der Begriff Agonist oder Antagonist stets auch auf pharmazeutisch verwendbare und gleich wirkende Derivate, Salze und dergleichen. Wenn hier von Oxycodon oder Naloxon gesprochen wird, umfasst dies neben der Base deren Hydrochlorid, Sulfat, Bisulfat, Tatriat, Natriat, Zitratriat, Bitratriat, Phosphat, Malat, Maleat, Hydrobromid, Hydrojodid, Fumarat, Succinat und dergleichen.

Erfindungsgemäß werden Agonist und Antagonist so formuliert, dass sie aus den resultierenden pharmazeutischen Präparaten verzögert, unabhängig und gleichbleibend freigesetzt werden. Damit ist nicht gemeint, dass der Antagonist im Überschuss zum Agonisten vorliegt. Bevorzugt ist vielmehr, dass bei Formulierungen von Agonist/Antagonist-

Kombinationen, die das erfindungsgemäße Freisetzungsverhalten zeigen, der Agonist im Überschuss zum Antagonisten vorliegt.

Dabei ist der Überschuss des Agonisten auf die Einheitsdosismenge des im Kombinationspräparat vorhandenen Antagonisten zu beziehen. Die Angabe des Überschusses des Opiod-Agonisten erfolgt üblicherweise in der Angabe der Gewichtsverhältnisse von Agonisten zum Antagonisten.

Bevorzugte Gewichtsverhältnisse von Oxycodon zu Naloxon liegen im Gewichtsverhältnissbereich von maximal 25:1, besonders bevorzugt in Gewichtsverhältnissbereichen von 15 : 1, 10 : 1, 5 : 1, 4 : 1, 3 : 1, 2 : 1 oder 1 : 1.

Die einzusetzenden absoluten Mengen von Agonist und Antagonist richten sich nach den jeweiligen Wirkstoffen. Dabei ist erfindungsgemäß darauf zu achten, dass Agonist und Antagonist aus einem zur verzögerten Freisetzung formulierten pharmazeutischen Präparat nur in unabhängiger und gleichbleibender Weise freigesetzt werden.

Bei einem erfindungsgemäßen Kombinationspräparat von Oxycodon und Naloxon werden von Oxycodon bevorzugt zwischen 10 und 150 mg, besonders bevorzugt zwischen 10 und 80 mg (Handelsstärken) und von Naloxon bevorzugt zwischen 1 und 50 mg pro Einheitsdosis eingesetzt.

Erfindungsgemäß ist das Verhältnis zwischen Oxycodon und Naloxon dabei so zu wählen, dass das erfindungsgemäße Freisetzungsverhalten beider Wirkstoffe gewährleistet ist und dass der Agonist eine analgetische Wirkung entfaltet, während der Gehalt des Antagonisten so gewählt ist, dass die gewöhnungs- bzw. suchterzeugenden Effekte bzw. die Nebenwirkungen des Agonisten verringert oder beseitigt werden, ohne dass die analgetische Wirkung des Agonisten beeinflusst wird. Unter Nebenwirkungen von analgetisch wirksamen

Opioid-Agonisten sind erfindungsgemäß Sucht- und Gewöhnungseffekte zu verstehen, sowie Obstipation und Atemdepression.

Erfindungsgemäß können generell übliche Formulierungen verwendet werden, sofern sie sicherstellen, dass die Wirkstoffe im Präparat verzögert, unabhängig sowie gleichbleibend freigesetzt werden. Erfindungsgemäß sind die Formulierungen dabei so zu wählen, dass die Wirkstoffe lagerstabil sind.

Als Formulierungen zur erfindungsgemäßen Freisetzung von Agonist und Antagonist eignen sich bevorzugt matrixbasierte Retard-Formulierungen. Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäß Formulierungen mit einer nicht- quellenden Diffusionsmatrix. Gegenwärtig werden Formulierungen mit einer Erosionsmatrix oder einer quellenden Diffusionsmatrix nicht bevorzugt.

Erfindungsgemäß ist die Matrix, die die verzögerte Freisetzung der Wirkstoffe gewährleistet, so zu wählen, dass die Freisetzung der Wirkstoffe verzögert, unabhängig und gleichbleibend erfolgt. Bevorzugt umfassen solche Matrices Polymere auf Ethylcellulosebasis. Besonders bevorzugt ist Ethylcellulose. Insbesondere bevorzugt sind Matrices unter Verwendung solcher Polymere, wie sie im Handel unter der Marke Surelease® E-7-7050 erhältlich sind.

Formulierungen mit einem erfindungsgemäßen Freisetzungsverhalten umfassen insbesondere Matrices, die als die im wesentlichen die Freisetzungseigenschaften der Matrix beeinflussenden Komponenten Ethylcellulose und mindestens einen Fettalkohol enthalten.

Matrices auf Polymethacrylatbasis (wie z.B. Eudragit®RS30D und Eudragit®RL30D) oder solche, die relevante Mengen von wasserquellbarem Material, insbesondere von Hydroxyalkylzellulosen wie HPMC enthalten, wird man erfindungsgemäß nach gegenwärtigem Kenntnisstand nicht verwenden.

Mit erfindungsgemäßen Matrices können damit auch Präparate hergestellt werden, die die Wirkstoffe verzögert, unabhängig, gleichbleibend und in gleichen Mengen pro Zeiteinheit freisetzen. Konkret bedeutet dies, dass z. B. bei einer Oxycodon/Naloxon-Kombination von 12 mg Oxycodon und 4 mg Naloxon innerhalb der ersten 4 Stunden 25% Oxycodon und 25% Naloxon freigesetzt werden und auch bei einer Oxycodon/Naloxon-Kombination von 24 mg Oxycodon und 8 mg Naloxon innerhalb der ersten 4 Stunden 25% Oxycodon und 25% Naloxon freigesetzt werden, wobei die Abweichung in beiden Fällen nicht größer ist als 20% bezogen auf den Mittelwert (in diesem Fall 25% Oxycodon bzw. Naloxon) ist.

Ein solches gleiches Freisetzungsverhalten beider Wirkstoffe kann unter medizinischen Aspekten wünschenswert sein.

Erfindungsgemäß können Formulierungen, die die erfindungsgemäße Freisetzung der Wirkstoffkomponenten gewährleisten, neben den die Matrix bildenden Polymeren Füllstoffe und Hilfsstoffe wie Granulierungsmittel, Gleitmittel, Schmiermittel, Farbstoffe und Fließmittel sowie Weichmacher enthalten.

Als Füllstoffe können Zucker wie Lactose, Glucose oder Saccharose, Stärken und deren Hydrolysate, mikrokristalline Cellulose, Cellactose, Zuckeralkohole wie Sorbitol oder Mannitol, schwerlösliche Calciumsalze wie Calciumhydrogenphosphat, Dicalcium- oder Tricalciumphosphat verwendet werden.

Als Granulierungsmittel kann z. B. Povidon verwendet werden.

Als Fließ- oder Gleitmittel können bevorzugt hochdisperse Kieselsäure (Aerosil®), Talkum, Maisstärke, Magnesiumoxid, Magnesium- oder Calciumstearat verwendet werden.

Als Schmiermittel werden bevorzugt Magnesiumstearat und/oder Calciumstearat verwendet. Ebenfalls bevorzugt können Fettsäuren wie Stearinsäure, oder Fette wie hydriertes Rizinusöl verwendet werden.

Als Hilfsstoffe, die zur Retardierung verwendet werden, können ebenfalls Polyethylenglykole und Fettalkohole wie z. B. Cetyl- und/oder Stearylalkohol und/oder Cetostearylalkohol eingesetzt werden.

Bei der Verwendung von Füll- und Hilfsstoffen wie Farbstoffen und den genannten Schmier-, Gleit- und Fließmitteln und Weichmachern ist darauf zu achten, dass erfindungsgemäß nur solche Kombinationen zusammen mit der die Matrix bildende Substanz und/oder den die Matrix bildenden Substanzen eingesetzt werden können, die die erfindungsgemäßen Freisetzungseigenschaften für die Wirkstoffe gewährleisten.

Alle diese weiteren Formulierungsbestandteile wird man vorzugsweise so wählen, dass die Freisetzungsmatrix den Charakter einer im wesentlichen in Wasser bzw. in Pufferlösung nicht quellenden und nicht erodierenden Diffusionsmatrix erhält.

Erfindungsgemäß ist besonders bevorzugt eine Formulierung, die als Matrix-bildende Substanz Ethylcellulose oder Surelease® E-7-7050 E-7-7050 enthält, die als Fettalkohol Stearylalkohol enthält, die als Fließmittel Magnesiumstearat enthält, die als Füllmittel Lactose und als Granulierungsmittel Povidon enthält, geeignet.

Die erfindungsgemäßen Präparate können in jeder üblichen Darreichungsform hergestellt werden, die sich für Retard-Formulierungen grundsätzlich eignet und die gewährleistet, dass die Wirkstoffe in der erfindungsgemäßen Weise freigesetzt werden. Insbesondere eignen sich Tabletten, auch Mehrschichtentabletten und Kapseln. Daneben lassen sich aber auch Darreichungsformen wie Granulate oder Pulver verwenden, wobei nur solche

Darreichungsformen zulässig sind, die eine ausreichende Retardierung und ein erfindungsgemäßes Freisetzungsverhalten aufweisen.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Präparate oder Vorstufen davon können durch Aufbau- und/oder Abbaugranulation hergestellt werden. Bevorzugt ist die Sprühgranulation mit anschließender Trocknung der Granulate. Ebenfalls bevorzugt ist die Aufbaugranulation in einer Trommel oder auf einem Granulierungsteller. Die Granulate können dann unter Verwendung geeigneter Hilfsstoffe z. B. zu Tabletten verpresst werden.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Präparate oder Vorstufen davon können mit besonderem Vorteil durch Extrusion hergestellt werden. Bevorzugt ist dabei die Schmelzextrusion mit gleich- oder gegenläufigem Zweischnckenextruder. Ebenfalls bevorzugt sind Extrusionsverfahren unter Verwendung von Ein- und/oder Mehrschnckenextrudern.

Im folgenden sind Beispiele dargestellt, die besonders bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung darstellen. Weiterhin sind Beispiele aufgeführt, die die Vorteile von erfindungsgemäßen Präparaten gegenüber herkömmlichen Formulierungen deutlich machen.

Die Beispiele sind in keiner Weise einschränkend zu deuten.

Beispiel 1 – Herstellung von Tabletten mit verschiedenen Oxycodon/Naloxon-Mengen mit einer nicht-quellenden Diffusionsmatrix durch Sprühgranulation:

Folgende Mengen der angegebenen Komponenten wurden für die erfindungsgemäße Herstellung von Oxycodon/Naloxon-Tabletten eingesetzt:

Präparat (Bezeichnung)	Oxy/Nal-0	Oxy/Nal-5	Oxy/Nal-10
Oxycodon HCl	20,0 mg	20,0 mg	20,0 mg
Naloxon HCl	-	5,0 mg	10,0 mg
Lactose Flow Lac 100	59,25 mg	54,25 mg	49,25 mg
Povidone 30	5,0 mg	5,0 mg	5,0 mg
Surelease	10,0 mg Feststoff	10,0 mg Feststoff	10,0 mg Feststoff
Stearylalkohol	25,0 mg	25,0 mg	25,0 mg
Talk	2,5 mg	2,5 mg	2,5 mg
Mg-Stearat	1,25 mg	1,25 mg	1,25 mg

Die verwendete Surelease® E-7-7050-Polymermischung hatten folgende Zusammensetzung:

Surelease® E-7-7050
Ethylcellulose 20 cps
Dibutylsebacat
Ammoniumhydroxid
Ölsäure
Siliciumdioxid
Wasser

Für die Herstellung der Tabletten wurden jeweils Oxycodon HCl, Naloxon HCl, Povidone 30 und Lactose Flow Lac 100 in einem Freifallmischer (Bohle) vermischt und anschließend mit Surelease® E-7-7050 in einem Wirbelschichtgranulator (GPCG3) sprühgranuliert. Das Material wurde dann über ein Comill 1,4 mm Sieb gegeben. Zusätzlich wurde ein

Granulierschritt mit geschmolzenem Fettalkohol in einem Zwangsmischer (Collette Gral) durchgeführt. Alle derart hergestellten Tablettenkerne haben ein Gewicht von 123 mg bezogen auf die trockene Substanz.

Beispiel 2: Herstellung von Tabletten mit Oxycodon und Naloxon mit einer nicht- quellenden Diffusionsmatrix durch Extrusion:

Folgende Mengen der angegebenen Komponenten wurden für die erfindungsgemäße Herstellung von Oxycodon/Naloxon-Tabletten durch Extrusion eingesetzt:

Präparat (Bezeichnung)	Oxy/Nal-Extr
Oxycodon HCl	20 mg
Naloxon HCl	10 mg
Kollidon 30	6 mg
Lactose Flow Lac 100	49,25 mg
Ethylcellulose 45 cpi	10 mg
Stearylalkohol	24 mg
Talkum	2,5 mg
Mg-Stearat	1,25 mg

Die angegebenen Mengen Oxycodon HCl, Naloxon HCl, Ethylcellulose 45 cpi, Kollidon 30, Lanette 18 und Lactose Flow Lac 100 wurden in einem Bowle-Freifallmischer eingewogen und vermischt. Anschließend wurde diese Mischung an einem gegenläufigen Zweischneckenextruder des Typs Micro 18 GGL der Firma Leistritz AG, Nürnberg extrudiert. Die Temperatur der Heizzone 1 betrug 25° C, die der Heizzone 2 50° C, die der Heizzonen 3 bis 5 60° C, die der Heizzonen 6 bis 8 55° C, die der Heizzone 9 60° C und die der Heizzone 10 65° C. Die Schneckendrehzahl betrug 150 U/min, die resultierende Schmelztemperatur betrug 87° C, die Zufuhr rate betrug 1,5 kg/h und der Durchmesser der Düsenöffnung betrug 3 mm. Das extrudierte Material wurde über ein Frewitt 0,68 x 1,00 mm Sieb gegeben. Dieses gemahlene Extrudat wurde mit Talkum und Magnesiumstearat

vermischt, die über ein 1 mm Handsieb zugegeben wurden, und zu Tabletten verpresst. Der Extruder verfügte über eine Schneckengeometrie, wie sie in Abbildung 1 dargestellt ist.

Im Vergleich zur Herstellung von Oxycodon/Naloxon-Tabletten mit einer ebenfalls nicht-quellenden Diffusionsmatrix auf Surelease®-Basis durch Sprühgranulation (siehe Beispiel 1) sind beim extrudierten Präparat weniger Komponenten im Produkt enthalten.

Beispiel 3 - Freisetungsverhalten der Oxycodon/Naloxon-Tabletten aus Beispiel 1:

Es wurde die Freisetzung der Wirkstoffe über einen Zeitraum von 12 h verschiedener Tabletten Ox/Nal-0, Ox/Nal-5 bzw. Ox/Nal-10 unter Verwendung der Basket Methode nach USP bei pH 1,2 mittels HPLC untersucht.

Man erkennt aus Abbildung 2 und den in der Tabelle angegebenen Werten, dass im Falle einer nicht-quellenden Diffusionsmatrix auf Surelease-Basis® die Freisetzung von verschiedenen Oxycodon-Mengen unabhängig von der Naloxon-Menge gleichbleibt. Gleichmaßen ergeben sich für Naloxon bei unterschiedlichen Oxycodon-Mengen gleichbleibende Freisetzungsprofile.

Zeit (min)	Ox/Nal-0	Ox/Nal-5-O	Ox/Nal-5-N	Ox/Nal-10-O	Ox/Nal-10-N
	Oxy	Oxy	Nal	Oxy	Nal
0	0	0	0	0	0
15	26,1	24,9	23,5	22,8	24,1
120	62,1	63	61	57,5	60,2
420	91,7	94,5	91,9	89,4	93,5
720	98,1	99,6	96,6	95,7	100,6

Die Freisetzungswerte beziehen sich auf Oxycodon oder Naloxon (Zeile 2) und sind in prozentualen Mengen angegeben. Der Mittelwert der Naloxon-Freisetzung beträgt z. B. bei

420 min 92,7%. Die maximale Abweichung bei diesem Messzeitpunkt beträgt 1%. „Oxy“ und „Nal“ stehen für Oxycodon und Naloxon und geben den jeweils untersuchten Wirkstoff an.

Beispiel 4: Freisetungsverhalten der Oxycodon/Naloxon-Tabletten aus Beispiel 2 bei verschiedenen pH-Werten:

Die Freisetzung der Wirkstoffe aus den Tabletten wurde einerseits über einen Zeitraum von 12 h bei pH 1,2, andererseits für 1 h bei pH 1,2 und dann 11 h bei pH 6,5 unter Verwendung der Basket Methode nach USP mittels HPLC untersucht.

Folgende Freisetzungsraten ergaben sich bei 12h und pH 1,2:

Zeit (min)	Oxy/Nal-Extr-1,2-O	Oxy/Nal-Extr-1,2-N
	Oxy	Nal
0	0	0
15	24,1	24,0
120	62,9	63,5
420	92,9	93,9
720	96,9	98,1

Folgende Freisetzungsraten ergaben sich bei 1h und pH 1,2 und 11h und pH 6,5:

Zeit (min)	Oxy/Nal-Extr-6,5-O	Oxy/Nal-Extr-6,5-N
	Oxy	Nal
0	0	0
60	48,1	49,2
120	65,0	64,7
240	83,3	81,8
420	94,1	92,3

Die Freisetzungswerte beziehen sich auf Oxycodon oder Naloxon (Zeile 2) und sind in prozentualen Mengen angegeben. „Oxy“ und „Nal“ stehen für Oxycodon und Naloxon und geben den jeweils untersuchten Wirkstoff an.

Zunächst wird aus dem Vergleich der in den Tabellen des Beispiels 4 und der Tabelle des Beispiels 3 angegebenen Werte deutlich, dass unabhängig von der Herstellungsart die Wirkstoffe in gleichbleibenden Mengen aus den Präparaten freigesetzt werden. Zum Beispiel werden von Oxycodon aus sprühgranulierten Tabletten (Ox/Nal-10-Tabletten, siehe Beispiel 3) bei 420 min 89,4% und aus extrudierten Tabletten (Oxy/Nal-Extr-1,2-O, Beispiel 4) bei 420 min 92,9% freigesetzt. Die Abweichung der Freisetzung von Oxycodon aus extrudierten Tabletten weicht damit um 1,1 % vom Mittelwert der Freisetzung von Oxycodon aus sprühgranulierten Tabletten ab (91,9% bei 420 min). Von Naloxon werden aus sprühgranulierten Tabletten (Ox/Nal-10-Tabletten, siehe Beispiel 3) bei 420 min 93,5% und aus extrudierten Tabletten (Oxy/Nal-Extr-1,2-O, Beispiel 4) bei 420 min 93,9% freigesetzt. Die Abweichung der Freisetzung von Naloxon aus extrudierten Tabletten weicht damit um 1,3 % vom Mittelwert der Freisetzung von Naloxon aus sprühgranulierten Tabletten ab (92,7% bei 420 min).

Darüber hinaus erkennt man aus dem Vergleich der in den Tabellen des Beispiels 4 angegebenen Werten und aus den Abbildungen 3A und 3B, dass unabhängig von pH-Wert, bei dem die Messung der Freisetzungsraten durchgeführt werden, die Freisetzung von Oxycodon und Naloxon ebenfalls gleich bleiben.

Beispiel 5 – Vergleichsbeispiel: Freisetungsverhalten von Valoron®-Tabletten:

Die Freisetzung der Wirkstoffe aus den Tabletten wurde für 1h bei pH 1,2 und dann 6 h bei pH 6,5 unter Verwendung der Basket Methode nach USP mittels HPLC untersucht.

Man erkennt aus den Abbildungen 4A und 4B und den in der Tabelle angegebenen Werten, dass im Falle einer quellenden (und möglicherweise erodierenden) Diffusionsmatrix mit relevanten Mengen HPMC die Freisetzung von verschiedenen Tilidin-Mengen bei verschiedenen Mengen Naloxon signifikant variiert und nicht gleichbleibend ist. Dies gilt umgekehrt genauso für Naloxon. Dies bedeutet, dass bei diesem pH-Wert die Freisetzung der Wirkstoffe nicht unabhängig erfolgt.

Zeit (min)	Ti/Nal- 50/4-T	Ti/Nal- 50/4-N	Ti/Nal- 100/8-T	Ti/Nal- 100/8-N	Ti/Nal- 150/12-T	Ti/Nal- 150/12-N
	Til	Nal	Til	Nal	Til	Nal
0	0	0	0	0	0	0
60	37,2	27,6	33,9	27,3	29,9	23,3
120	47,6	31,7	46,5	33,4	41,5	28,5
180	54,7	37,4	55	41,2	48,2	35
240	59,7	44	68,2	59,5	54,5	40,1
300	65,2	50,6	82,6	72,9	60,5	47,5
360	70,3	58	85,7	82,7	67,2	56,4
420	74,2	60,8	93,1	90,9	84,9	78,9

Die Freisetzungswerte beziehen sich auf Tilidin oder Naloxon (Zeile 2) und sind in prozentualen Mengen angegeben. Der Mittelwert der Naloxon-Freisetzung beträgt z. B. bei 420 min 78,87%. Die maximale Abweichung bei diesem Messzeitpunkt beträgt 20,4%. „Til“ und „Nal“ stehen für Tilidin und Naloxon und geben den jeweils untersuchten Wirkstoff an.

Beispiel 6: Elektronenmikroskopischer Strukturvergleich von Tabletten aus Beispiel 1 und Beispiel 2 mit Valoron® N-Tabletten

Für die elektronenmikroskopische Untersuchung wurden Tabletten, die 20 mg Oxycodon und 10 mg Naloxon enthielten und entweder durch Sprühgranulation gemäß Beispiel 1 (Ox/Nal-10) oder durch Extrusion gemäß Beispiel 2 (Oxy/Nal-Extr) hergestellt wurden, und eine Valoron® N-Tablette mit 100 mg Tilidin und 8 mg Naloxon verwendet.

Die Abbildungen 5A und 5B zeigen unterschiedliche Vergrößerungen rasterelektronenmikroskopischer Aufnahmen einer Ox/Nal-10-Tablette mit erfindungsgemäßer Formulierung, die durch Sprühgranulation hergestellt wurde. Die Abbildungen 6A und 6B zeigen unterschiedliche Vergrößerungen rasterelektronenmikroskopischer Aufnahmen einer Oxy/Nal-Extr-Tablette mit erfindungsgemäßer Formulierung, die durch Extrusion hergestellt wurde. Die Abbildungen 7A und 7B zeigen rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen der erwähnten Valoron® N-Tablette.

Aus dem Vergleich der Abbildungen erkennt man deutlich, dass Tabletten mit einer erfindungsgemäßen Formulierung unabhängig davon, ob sie durch Sprühgranulation oder durch Extrusion hergestellt wurden, eine wesentlich feinere und homogener strukturierte Oberfläche mit weniger Rissen als die Valoron-Tablette aufweisen. Dieser strukturelle Unterschied ist möglicherweise der Grund für das unterschiedliche Freisetzungsverhalten der verschiedenen Präparate.

Ansprüche

1. Lagerstables pharmazeutisches Präparats, das Oxycodon und Naloxon umfasst,
dadurch gekennzeichnet, dass die Wirkstoffe aus dem Präparat verzögert, gleichbleibend und unabhängig voneinander freigesetzt werden.
2. Präparat nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, dass Oxycodon bzw. Naloxon in Form ihrer pharmazeutisch verwendbaren und gleich wirkenden Derivate derselben, wie der Base, Salze und dergleichen vorliegen.
3. Präparat nach Anspruch 2,
dadurch gekennzeichnet, dass Oxycodon bzw. Naloxon als Hydrochlorid, Sulfat, Bisulfat, Tatriat, Nitrat, Zitrat, Bitratrat, Phosphat, Malat, Maleat, Hydrobromid, Hydrojodid, Fumarat oder Succinat vorliegen.
4. Präparat nach einem der vorstehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass Oxycodon bezogen auf die Einheitsmenge von Naloxon im Überschuss vorliegt.
5. Präparat nach einem der vorstehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass Naloxon in einem Mengenbereich von 1 bis 50 mg vorliegt.
6. Präparat nach einem der vorstehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass Oxycodon in einem Mengenbereich von 10 bis 150 mg, bevorzugt von 10 bis 80 mg vorliegt.

7. Präparat nach einem der vorstehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass es Oxycodon und Naloxon im Gewichtsverhältnisbereich von maximal 25 : 1, vorzugsweise maximal 20 : 1, 15 : 1, besonders bevorzugt von 5 : 1, 4 : 1, 3 : 1, 2 : 1 oder 1 : 1 enthält.

8. Präparat nach einem der vorstehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass das Präparat eine im wesentlichen nicht quellende und nicht erodierende Diffusionsmatrix umfasst.

9. Präparat nach Anspruch 8
dadurch gekennzeichnet, dass die Diffusionsmatrix als die das Freisetzungsverhalten der Wirkstoffe im wesentlichen beeinflussende Bestandteile wenigstens Ethylcellulose und mindestens einen Fettalkohol enthält.

10. Präparat nach Anspruch 8 oder Anspruch 9,
dadurch gekennzeichnet, dass das Präparat keine relevanten Gehalte an alkalischen und/oder wasserquellbaren Substanzen, insbesondere Acrylsäurederivaten und/oder Hydroxyalkylzellulosen, umfasst.

11. Präparat nach einem der vorstehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass das Präparat übliche Füll- und Hilfsstoffe, insbesondere Schmiermittel, Fließmittel, Weichmacher und dergleichen umfasst.

12. Präparat nach Anspruch 11,
dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Schmiermittel um Magnesiumstearat, Calciumstearat und/oder Calciumlaureat und/oder Fettsäuren, besonders bevorzugt um Stearinsäure handelt.

13. Präparat nach Anspruch 11,
dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Fließmittel um hochdisperse Kieselsäure, besonders bevorzugt Aerosil®, Talkum, Maisstärke, Magnesiumoxid, Magnesium- und/oder Calciumstearat handelt.

14. Lagerstables pharmazeutisches Präparats, das Oxycodon und Naloxon in einer im wesentlichen nicht-quellenden Diffusionsmatrix umfasst,
dadurch gekennzeichnet, dass die Matrix in ihren wesentlichen Freisetzungseigenschaften durch Ethylcellulose und mindestens einen Fettalkohol ausgeprägt wird und das Präparat Oxycodon und Naloxon im Gewichtsverhältnsbereich von maximal 25 : 1, vorzugsweise maximal 20 : 1, 15 : 1, besonders bevorzugt von 5 : 1, 4 : 1, 3 : 1, 2 : 1 oder 1 : 1 enthält.

15. Präparat nach Anspruch 14,
dadurch gekennzeichnet, dass Oxycodon bzw. Naloxon in Form ihrer pharmazeutisch verwendbaren und gleich wirkenden Derivate derselben, wie der freien Base, als Salze und dergleichen vorliegen.

16. Präparat nach Anspruch 15,
dadurch gekennzeichnet, dass Oxycodon bzw. Naloxon als Hydrochlorid, Sulfat, Bisulfat, Tetrat, Nitrat, Zitat, Bitratrat, Phosphat, Malat, Maleat, Hydrobromid, Hydrojodid, Fumarat oder Succinat vorliegt.

17. Präparat nach einem der Ansprüche 14 bis 16,
dadurch gekennzeichnet, dass der Oxycodon bezogen auf die Einheitsmenge von Naloxon im Überschuss vorliegt.

18. Präparat nach einem der Ansprüche 14 bis 17,
dadurch gekennzeichnet, dass Naloxon in einem Mengenbereich von 1 bis 50 mg vorliegt.

19. Präparat nach einem der Ansprüche 14 bis 18,
dadurch gekennzeichnet, dass Oxycodon in einem Mengenbereich von 10 bis 150 mg,
bevorzugt von 10 bis 80 mg vorliegt.

20. Präparat nach einem der Ansprüche 14 bis 19,
dadurch gekennzeichnet, dass das Präparat eine im wesentlichen nicht quellende und nicht
erodierende Diffusionsmatrix umfasst.

21. Präparat nach Anspruch 20
dadurch gekennzeichnet, dass die Diffusionsmatrix als die das Freisetungsverhalten der
Wirkstoffe im wesentlichen beeinflussende Bestandteile wenigstens Ethylcellulose und
mindestens einen Fettalkohol enthält.

22. Präparat nach Anspruch 20 oder 21,
dadurch gekennzeichnet, dass das Präparat keine relevanten Gehalte an alkalischen und/oder
wasserquellbaren Substanzen, insbesondere Acrylsäurederivaten und/oder Hydroxyalkyl-
zellulosen, umfasst.

23. Präparat nach einem der Ansprüche 14 bis 22,
dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den Fettalkoholen um Lauryl-, Myrestyl-, Stearyl-,
Cetostearyl-, Ceryl- und/oder Cetylalkohol, besonders bevorzugt um Stearylalkohol handelt.

24. Präparat nach einem der Ansprüche 14 bis 23,
dadurch gekennzeichnet, dass das Präparat übliche Füll- und Hilfsstoffe, insbesondere
Schmiermittel, Fließmittel, Weichmacher und dergleichen umfasst.

25. Präparat nach Anspruch 24,
dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Schmiermittel um Magnesiumstearat, Calciumstearat und/oder Calciumlaureat und/oder Fettsäuren, besonders bevorzugt um Stearinsäure handelt.

26. Präparat nach Anspruch 24,
dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Fließmittel um hochdisperse Kieselsäure, besonders bevorzugt Aerosil®, Talkum, Maisstärke, Magnesiumoxid, Magnesium- und/oder Calciumstearat handelt.

29. Präparat nach einem der vorstehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass anstelle von Ethylcellulose kommerziell erhältliche Polymermischungen, die Ethylcellulose enthalten, bevorzugt Surelease® E-7-7050 verwendet wird.

30. Präparat nach einem der vorstehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass das Präparat zur oralen, nasalen, rektalen oder zur Applikation per inhalationem formuliert ist.

31. Präparat nach einem der vorstehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Präparat um eine Tablette, Dragee, Kapsel, Granulat und/oder Pulver handelt.

32. Präparat nach einem der vorstehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass das Präparat oder Vorstufen davon durch Aufbau- und/oder Abbaugranulation hergestellt wird.

33. Präparat nach einem der vorstehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass das Präparat oder Vorstufen davon durch Extrusion
hergestellt wird.

34. Präparat nach einem der vorstehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass das Präparat wenigstens 2 Jahre unter Standardbedingungen
(60% relative Feuchte, 25°C) zulassungskonform lagerfähig ist.

Z u s a m m e n f a s s u n g

Die Erfindung betrifft ein lagerstabiles pharmazeutisches Präparat, das Oxycodon und Naloxon umfasst, wobei die Wirkstoffe aus dem Präparat verzögert, gleichbleibend und unabhängig voneinander freigesetzt werden.

Abbildung 1

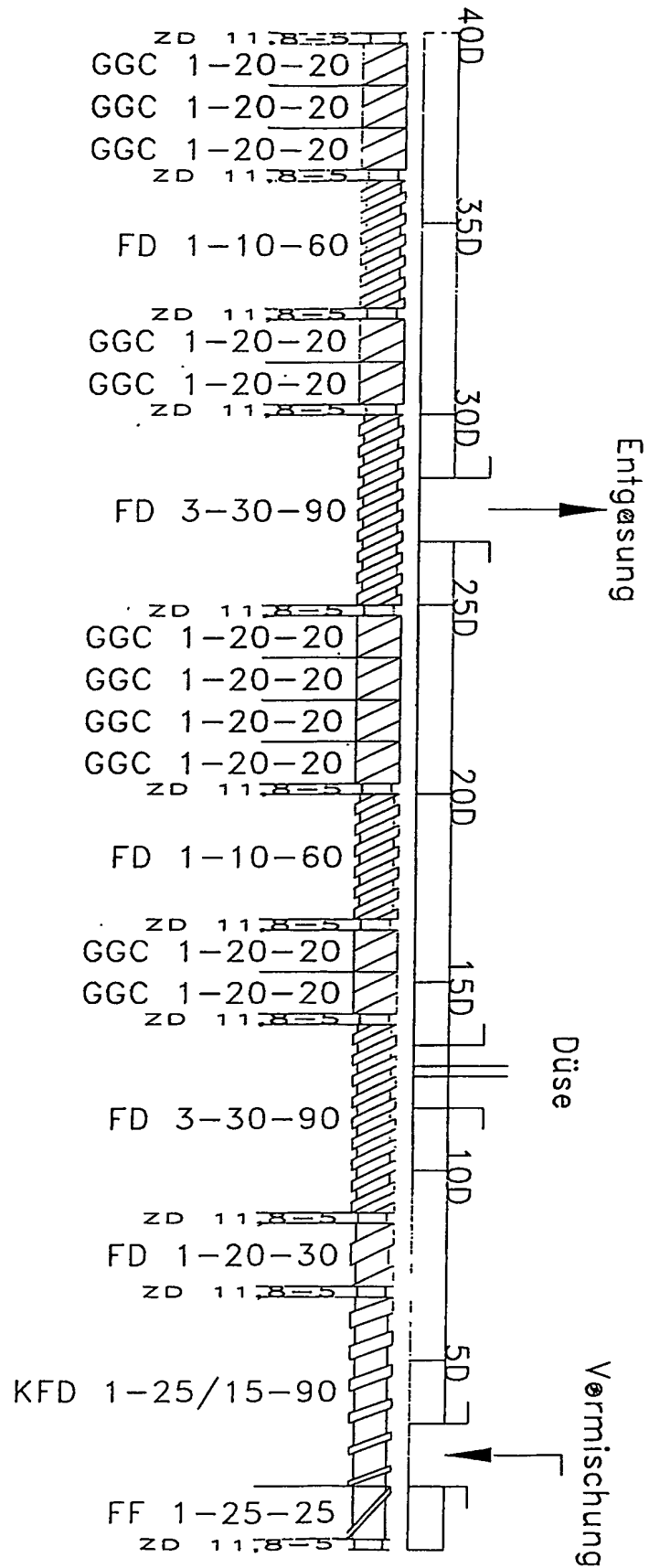


Abbildung 2

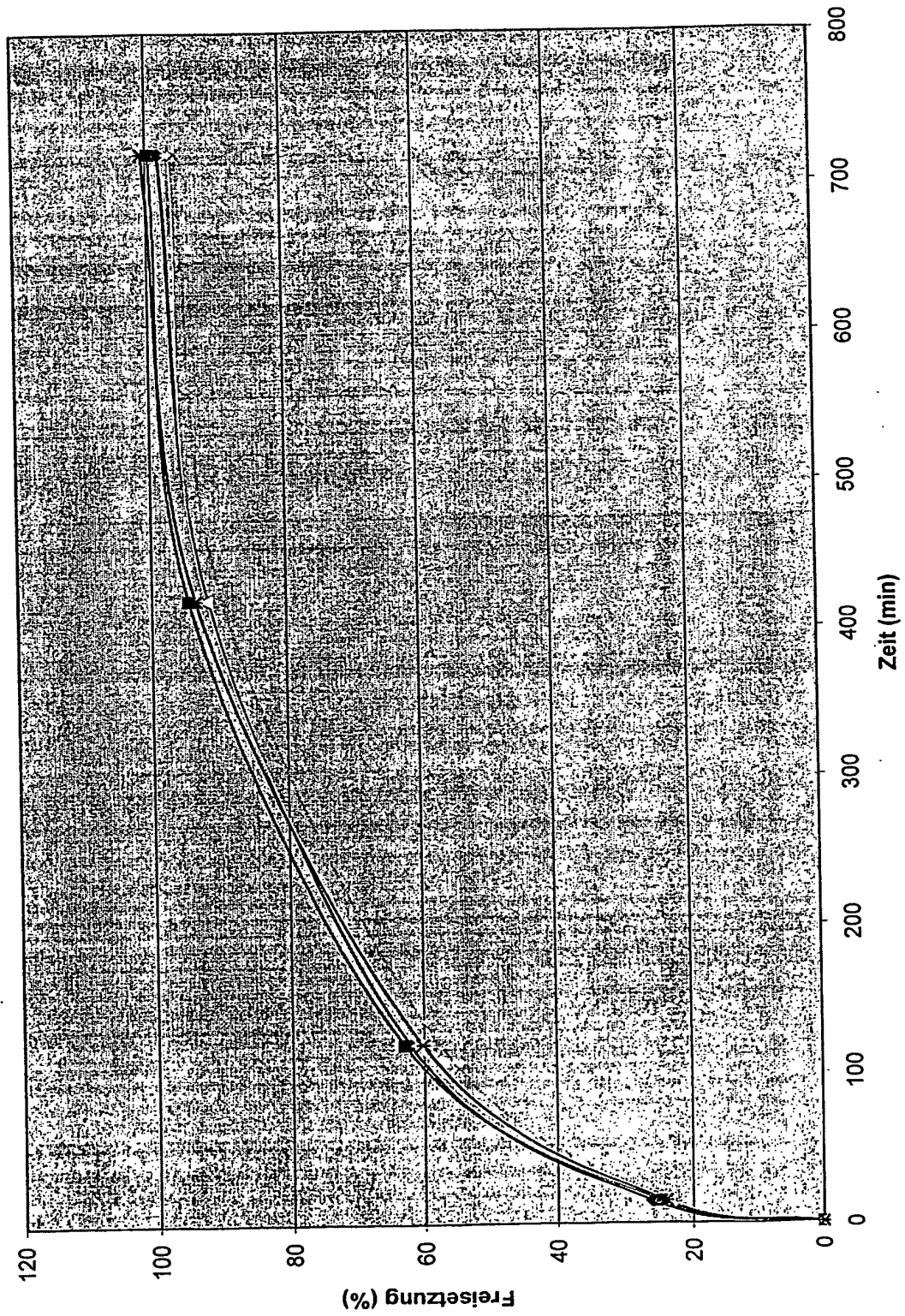


Abbildung 3A

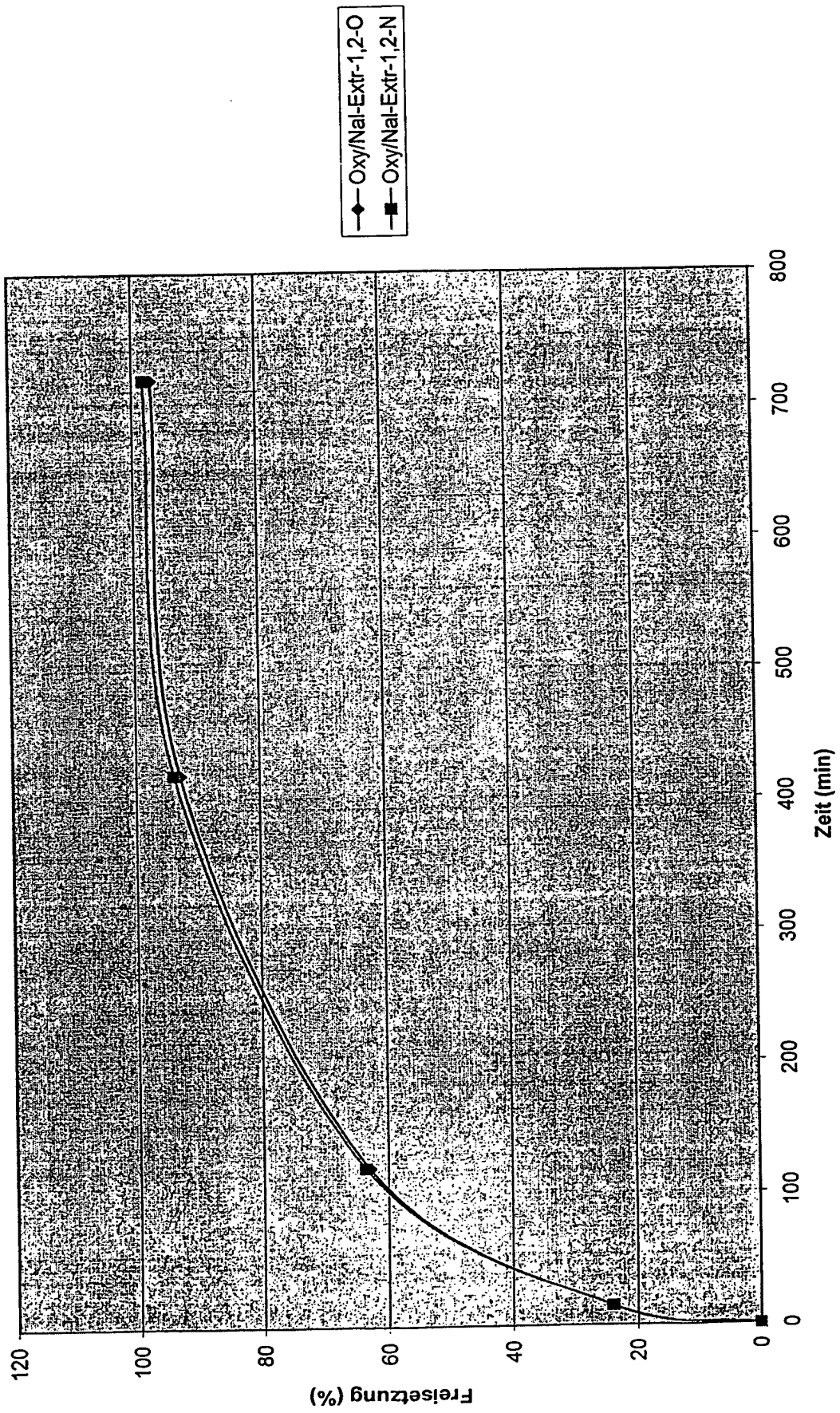


Abbildung 3B

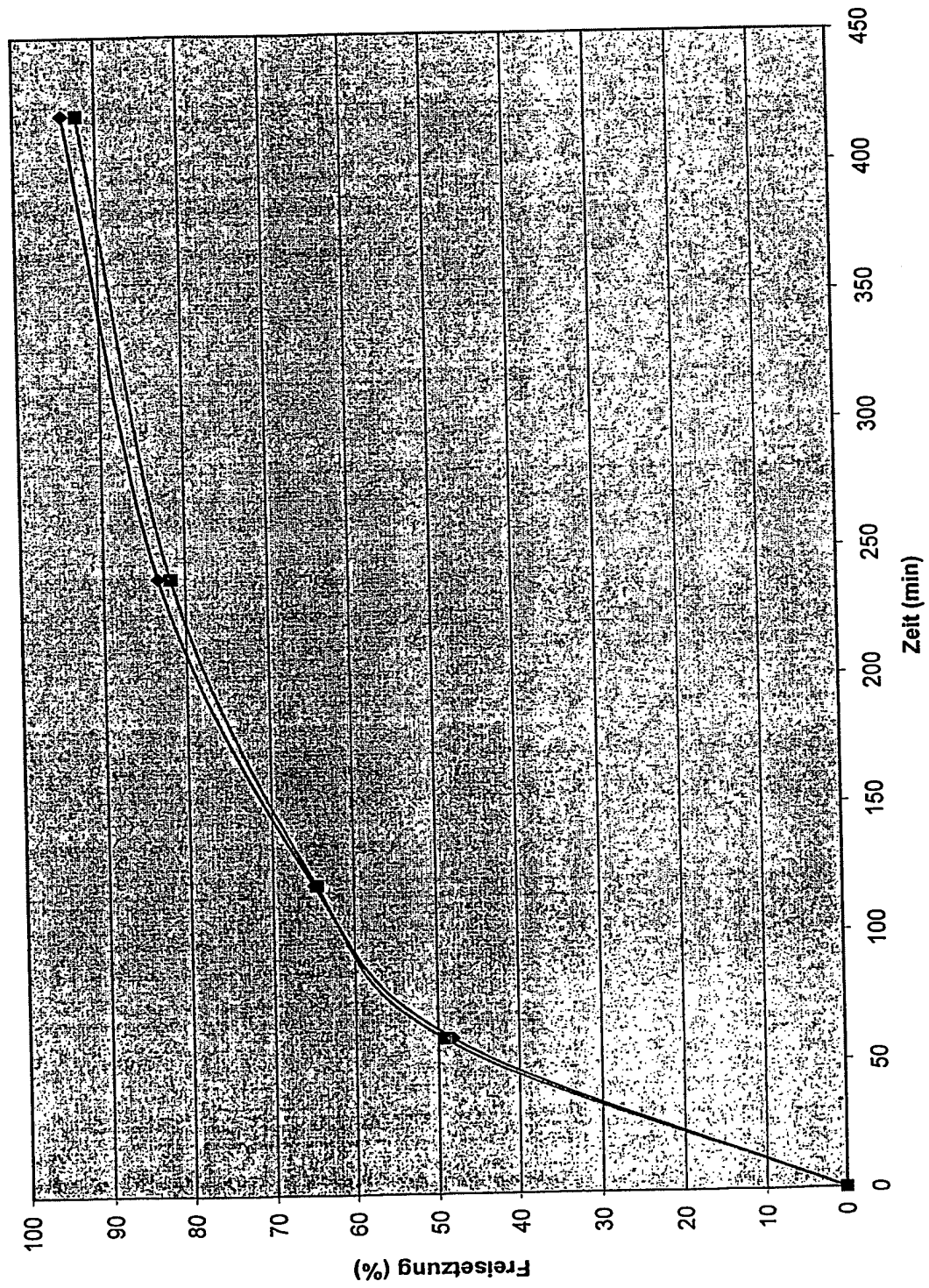


Abbildung 4A

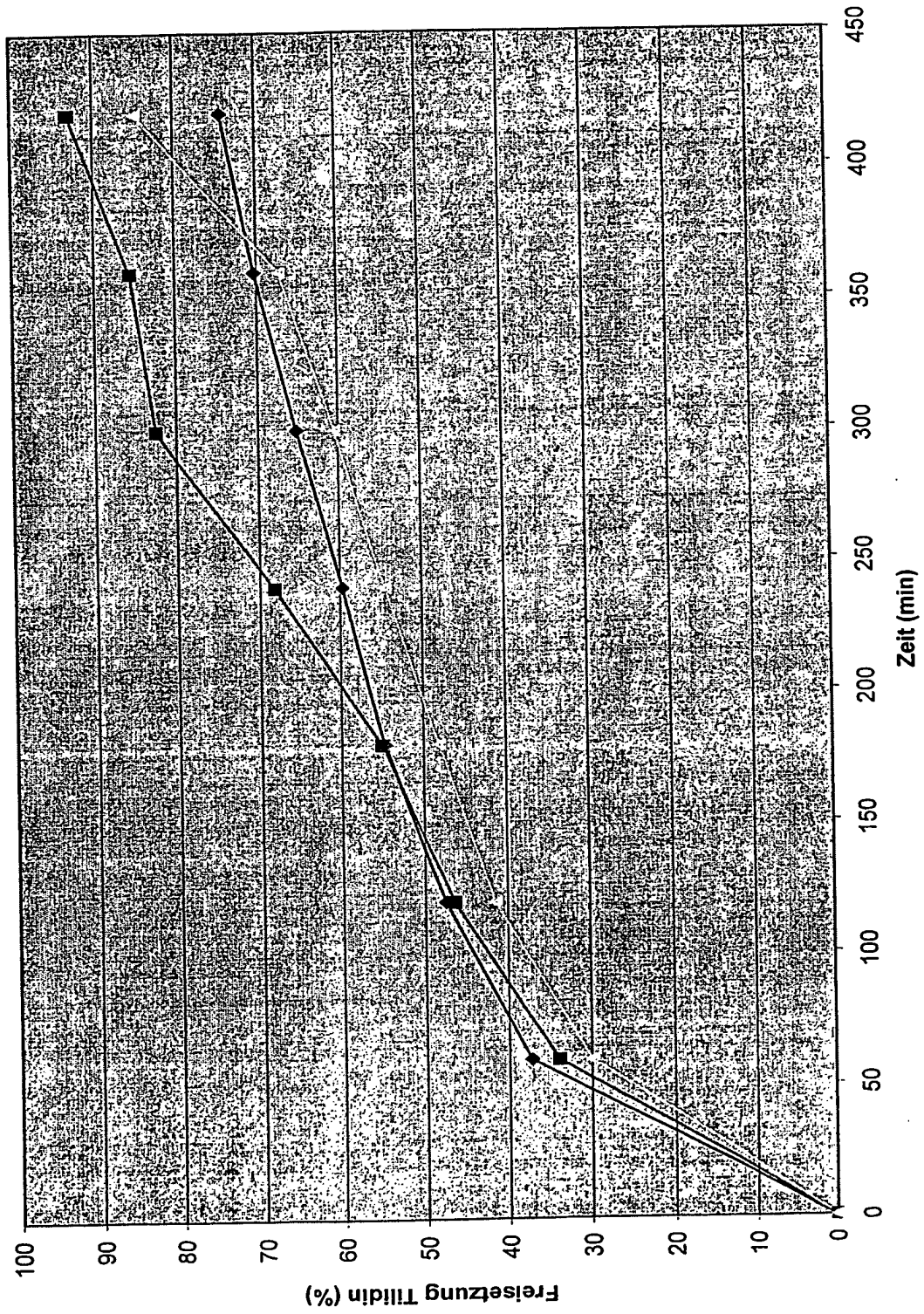


Abbildung 4B

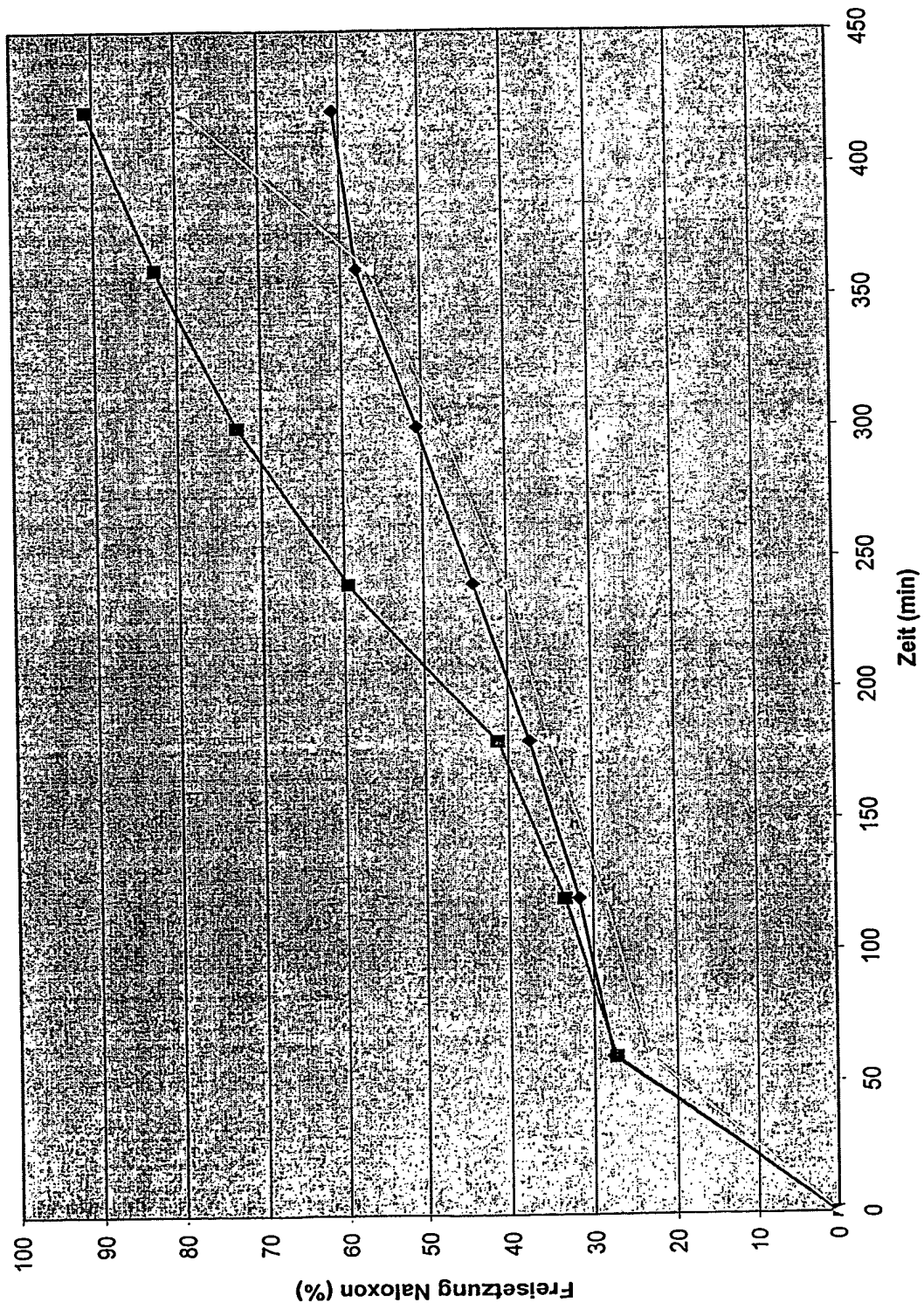


Abbildung 5A: Oberfläche der Ox/Nal-10 Tablette bei 25facher Vergrößerung. Die Spannung betrug 10 kV. Die Balkenlänge entspricht 2 mm.



Abbildung 5B: Oberfläche der Ox/Nal-10 Tablette bei 200facher Vergrößerung. Die Spannung betrug 10 kV. Die Balkenlänge entspricht 200 μ m.

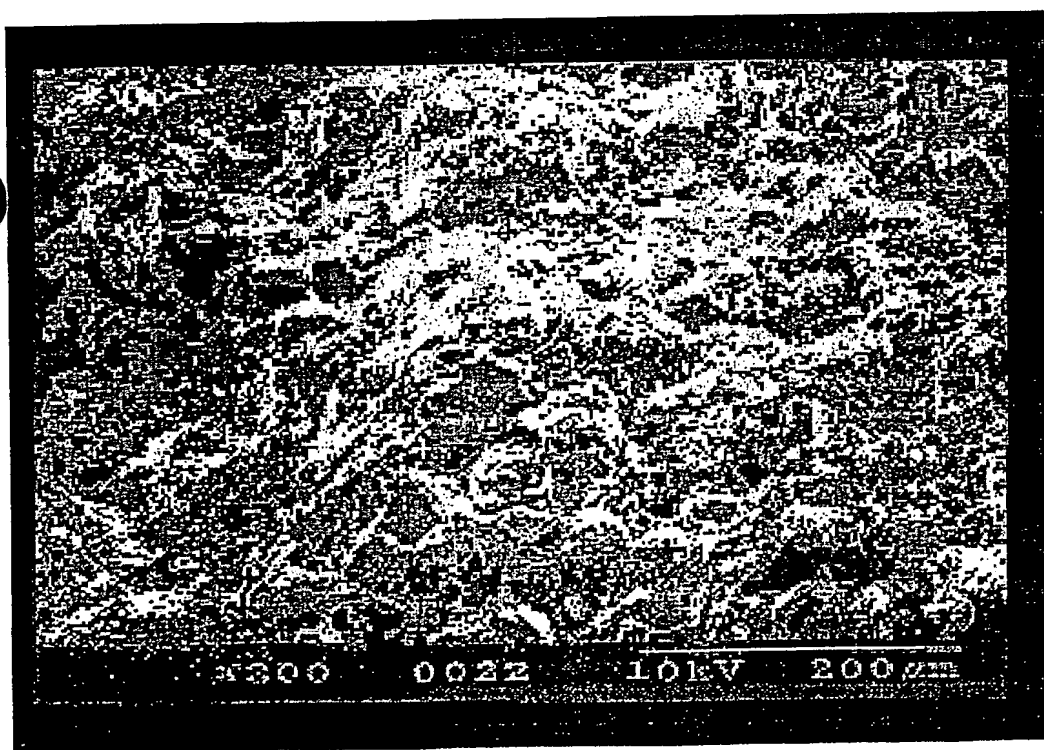


Abbildung 6A: Oberfläche der Oxy/Nal-Extr Tablette bei 40facher Vergrößerung. Die Spannung betrug 10 kV. Die Balkenlänge entspricht 700 μm .

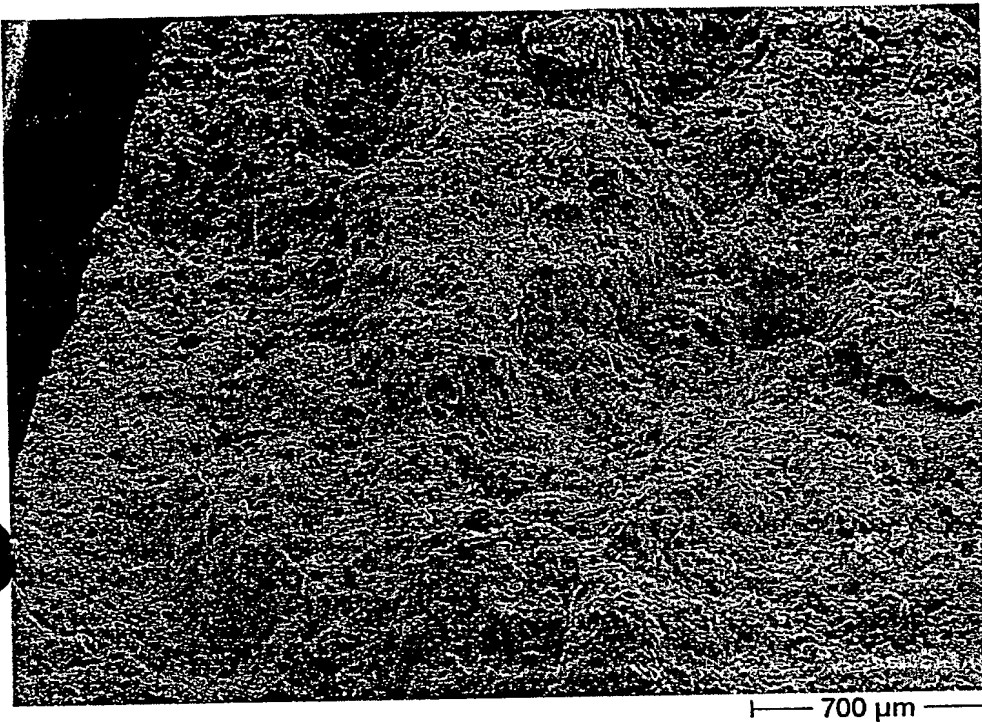


Abbildung 6B: Oberfläche der Oxy/Nal-Extr Tablette bei 100facher Vergrößerung. Die Spannung betrug 10 kV. Die Balkenlänge entspricht 300 μm .

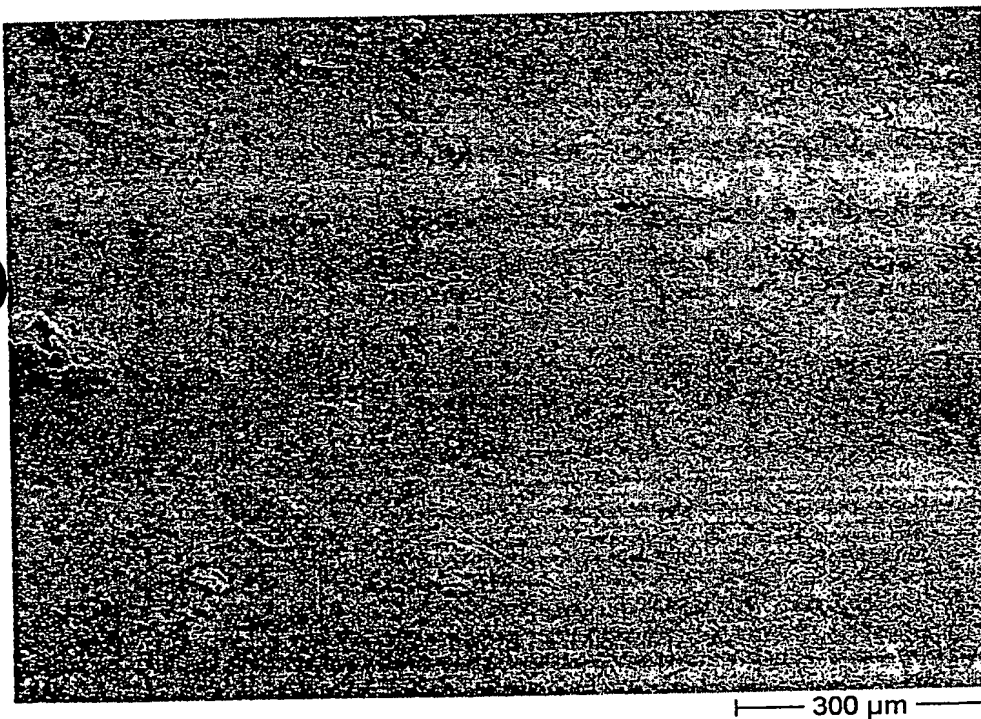


Abbildung 7A: Oberfläche der Valoron® N Tablette bei 25facher Vergrößerung. Die Spannung betrug 10 kV. Die Balkenlänge entspricht 2 mm.

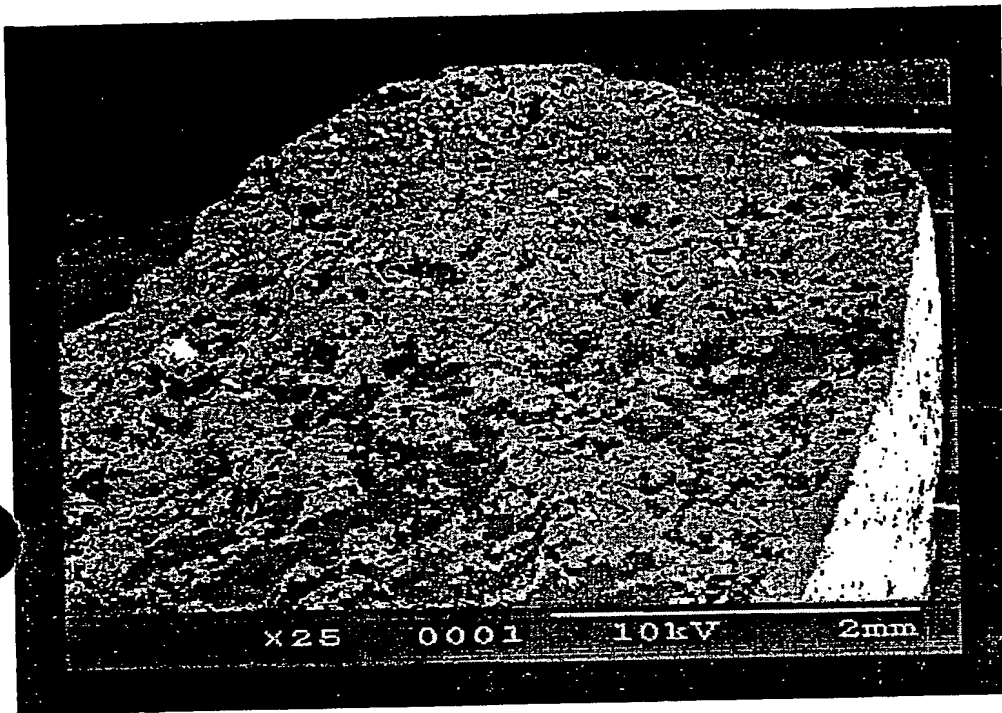
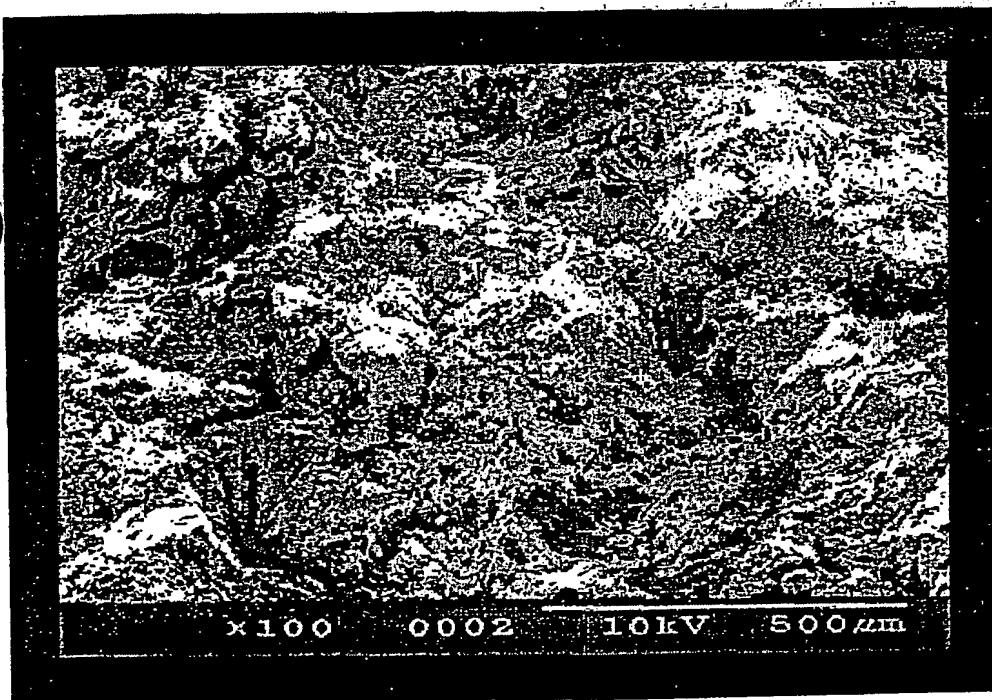


Abbildung 7B: Oberfläche der Valoron® N Tablette bei 100facher Vergrößerung mit Kristallrose (Tilidin, unten links). Die Spannung betrug 10 kV. Die Balkenlänge entspricht 500 µm.



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.